



Date: April 18, 2003
To: Lisa Peters
From: Thomas Grebenar, Jr.
Title: Derwent Abstract for FR 2165741

Databases Searched: Derwent World Patent Index

NOTICE: This report is confidential and may be privileged. This report does not reflect legal opinion or analysis. Please immediately contact the Patent Dept. if an opinion or an analysis of the search results is desired for purposes of determining legal issues including: patent coverage (claim scope), infringement, patent validity, freedom to operate (FTO or patent clearance), or patentability.

☐ L1 ANSWER 1 OF 1 WPIX (C) 2003 THOMSON DERWENT

Accession Number

1973-41764U [30] WPIX Full Text

Title

Cyclopent(en)yl-dialyl-phenols - with bactericidal/bacteriostatic and fungicidal/fungistatic activity.

Derwent Class

B05 C03

Patent Assignee

(THE-N) BUREAU D'ETUDES THERAPEUT

Country Count

4

Patent Information

PATENT NO.	KIN D	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
DE 2263126	A	(19733)*			
FR 2165741	A	(19734)			<--
JP 48072159	A	(19734)			
CH 553142	A	19740830	(197439)

Priority Application Information

FR 1971- 47024	19711228
-------------------	----------

THIS PAGE BLANK (USPTO)

International Patent Classification

A61K027-00; C07C039-18

Abstract

DE 2263126 A UPAB: 19930831

Cpds. of formula (I) (where Q is cyclopentenyl or cyclopentyl X is H, Cl, Br or I; R and R' are alkyl) have bactericidal and bacteriostatic activity, and also fungicidal and fungistatic activity. They are pref. prepared by reacting the corresp. R, R'-disubstd. phenol with cyclopentadiene in the presence of a strong acid (especially H₃PO₄) and an aromatic solvent (especially toluene) to give (I. Q= cycophentyl). The prod. can be halogenated by reacting with SO₂Cl₂, Br₂ or by acetylating the OH gp; reacting with ICl and saponifying.

File Segment

CPI

Field Availability

AB

Manual Codes

CPI: B10-E02; B12-A01; B12-A02; C10-E02; C12-A01; C12-A02

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction).

2.165.741

②① N° d'enregistrement national.
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

71.47024

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

- ②② Date de dépôt 28 décembre 1971, à 15 h 23 mn.
④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 10-8-1973.
- ⑤① Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 c 37/00, 39/00.
- ⑦① Déposant : Société dite : BUREAU D'ÉTUDES THÉRAPEUTIQUES, résidant en France.
- ⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①
- ⑦④ Mandataire : Cabinet A. Bouju.
- ⑤④ Dérivés phénoliques substitués par un cycle à cinq atomes de carbone, leurs applications et leur préparation.
- ⑦② Invention de : Jacques Valade, Jean, Maurice Gazave et Jean Gueyne..
- ③③ ③② ③① Priorité conventionnelle :

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention - PARIS (15^e)

La présente invention concerne de nouveaux dérivés phénoliques substitués par un cycle à cinq atomes de carbone.

L'invention vise également les applications, notamment thérapeutiques de ces dérivés ainsi que leur procédé de
5 préparation.

On connaît déjà certains dérivés phénoliques substitués par un groupement cyclopentyle ou cyclopentényle.

Suivant un procédé connu, ces dérivés sont préparés par action du cyclopentène sur un composé aromatique tel que le
10 phénol. Cette réaction s'effectue en présence de chlorure d'aluminium ou d'acide sulfurique.

Suivant un autre procédé connu, on a fait réagir le cyclopentanol avec les hydrocarbures benzéniques et le phénol.

Suivant un troisième procédé connu, on a également préparé
15 des cyclopentényl-phénols par l'intermédiaire du chlorure de cyclopentényle. On a également proposé l'action du crésol sur le cyclopentanol en présence de chlorure de zinc, à une température supérieure à 170°C.

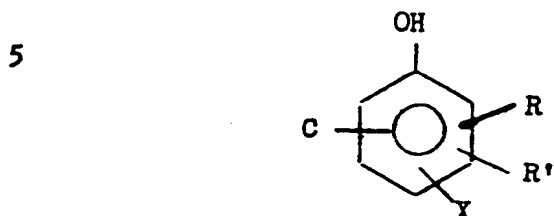
Selon une autre méthode, on a également utilisé la réaction
20 de décomposition du p-cyclopentylidène diphénol.

On a encore envisagé d'alkyler le phénol par le cyclopentadiène en présence d'acide chlorhydrique ou d'acide phosphorique.

Dans aucune de ces méthodes connues il n'est question de
25 dérivés phénoliques cyclopentylés ou cyclopenténylés substitués par au moins deux groupements alkyles. L'expérience a en effet montré que pour ces dérivés, les rendements obtenus en utilisant les méthodes de préparation précitées, sont très faibles et parfois nuls.

30 On a maintenant découvert suivant l'invention que l'on pouvait préparer de nouveaux dérivés phénoliques substitués par un cycle à cinq atomes de carbone avec de bons rendements, le but principal de la présente invention étant de fournir un nouveau médicament antibactérien particulièrement intéressant
35 et renfermant en tant que substance active, l'un de ces nouveaux dérivés phénoliques.

Suivant l'invention, le dérivé phénolique substitué par un cycle à cinq atomes de carbone est caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale suivante :



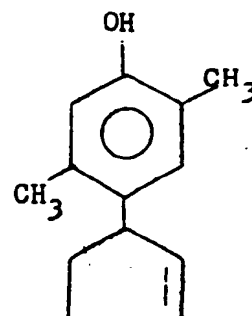
10 où C représente un cycle cyclopentyle ou cyclopentényle,
X un atome d'hydrogène, de chlore, de brome ou d'iode
et R, R' un groupe alkyle.

L'invention concerne plus particulièrement les composés
dont les formules sont indiquées ci-après :

15

Cyclopentényl 4 diméthyl 2,5 phénol :

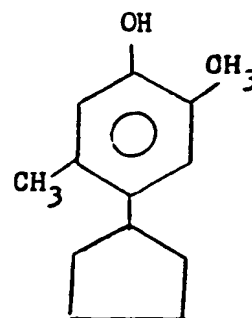
20



25

Cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

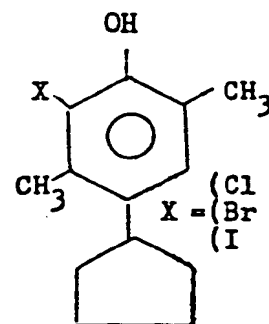
30



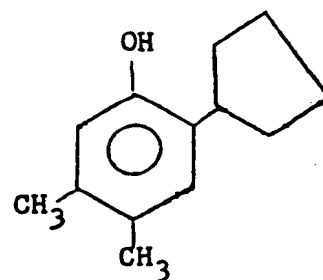
Chloro 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

Bromo 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

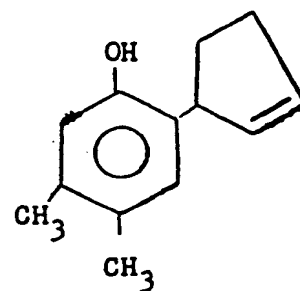
Iodo 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :



Cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :



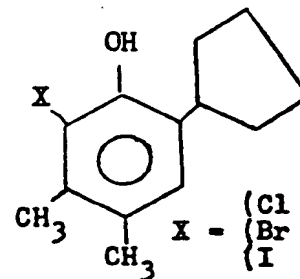
Cyclopentényl 2 diméthyl 4,5 phénol :



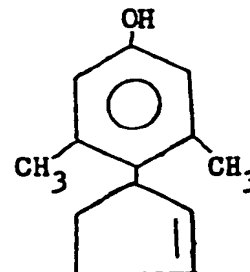
Chloro 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :

Bromo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :

Iodo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :

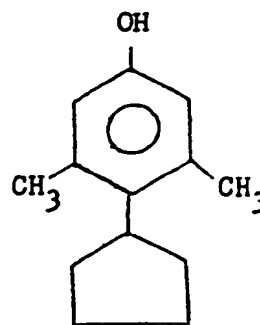


Cyclopentényl 4 diméthyl 3,5 phénol :



Cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol :

5



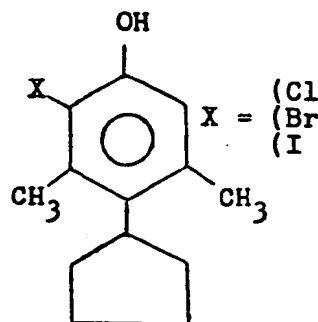
10

Chloro 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol :

Bromo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol :

Iodo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol :

15



Tous ces dérivés ont été identifiés par résonance magnétique nucléaire, spectrophotométrie infra-rouge et spectrographie de masse.

Ils cristallisent sous la forme de cristaux blancs, leur point de fusion est bas, de l'ordre de 50°C pour la plupart. Ces dérivés distillent à une température comprise entre 100 et 130°C sous un vide de 0,1 à 0,2 torr. Certains de ces dérivés ne cristallisent pas, mais forment des huiles.

L'invention comprend également l'application des dérivés phénoliques précités à la thérapeutique humaine et vétérinaire. L'expérience a en effet montré que les dérivés conformes à l'invention présentent des propriétés pharmacologiques particulièrement intéressantes qui les classent parmi les substances antibiotiques à activité à la fois bactériostatique et bactéricide.

Suivant une version préférée de l'invention, le médicament antibactérique est caractérisé en ce qu'il contient à titre de substance active, le chloro 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol. Ce dérivé s'est en effet révélé comme étant l'antibactérique le plus intéressant et le plus actif de la série considérée.

On donne ci-après la description des études pharmacologiques effectuées sur ces nouveaux dérivés.

Les essais *in vitro*, devant mettre en évidence les propriétés bactéricides et bactériostatiques, ont principalement porté
5 sur des souches contenant des germes cocci gram + et plus particulièrement des staphylocoques et des streptocoques ainsi que des bacilles gram + tels que le bacille anthracis et le corynebactérium bovis.

Parmi les staphylocoques, on a particulièrement utilisé le
10 staphylocoque de Londres et divers staphylocoques dorés pathogènes résistants aux antibiotiques classiques. Ces derniers staphylocoques ont été isolés de produits pathologiques humains, tels que des pus d'abcès.

Ces essais ont eu lieu en milieu liquide et ont été répétés
15 en milieu solide suivant des techniques classiques.

Ces essais ont montré cette remarquable propriété que les nouveaux dérivés phénoliques sont à la fois bactéricides et bactériostatiques vis-à-vis des germes précités.

On indique ci-après, le résultat des essais obtenus en
20 milieu liquide pour le chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol qui s'est montré le plus actif. Les résultats sont exprimés en microgramme par millilitre et donnent la dose minimale active :

25	Nature des germes essayés :	Activité bactériostatique	Activité bactéricide
	Staphylocoque Londres	10^{-1}	1
	Staphylocoques dorés pathogènes souche A	10^{-1}	1
30	Staphylocoques dorés pathogènes souche B	1	1
	Staphylocoques dorés pathogènes souche C	1	1
	Streptocoque faecalis	1	1
	Entérocoque	1	1
35	Bacillus anthracis	10^{-1}	10^{-1}

Egalement pour le chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol, la détermination de la dose minimale protectrice "in vivo" sur la souris inoculée avec 5 000 doses mortelles de diplococcus

pneumoniae groupe I TIL fournies par l'Institut Pasteur a été trouvée égale à 135 mg/kg de poids d'animal.

Suivant l'invention, on a également constaté que les dérivés conformes à l'invention sont doués de propriétés fongicides et fungistatiques, vis-à-vis d'un certain nombre de champignons pathogènes.

Les essais ont été effectués suivant les techniques classiques en milieu liquide, plus précisément sur bouillon de Sabouraud.

10 Il a été montré lors de ces essais, que le dérivé phénolique le plus efficace est ici encore, le chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol.

Si l'on compare les propriétés fungistatiques et fungicides de ce dérivé à celles de la mycostatine et de la griséofulvine, 15 l'on s'aperçoit que celui-ci est nettement plus actif, comme en témoignent les résultats mentionnés dans les deux tableaux suivants, dans lesquels les doses minimales actives sont exprimées en microgramme par millilitre.

- Activité fungistatique :

Nature des champignons essayés	Dérivé selon l'invention	Mycostatine		Griséofulvine	
		éch. 1	éch. 2	éch. 1	éch. 2
25 Aspergillus niger	100	nul	10	nul	nul
Candida albicans	nul	-	-	-	-
Cryptococcus neoformans	100	-	10	-	-
Geotrichum candidum	100	-	-	-	-
30 Microsporum canis	1	10	1	1	10

- Activité fungicide :

5	Nature des champignons essayés	Dérivé selon l'in- vention	Mycostatine		Griséofulvine	
			éch. 1	éch. 2	éch. 1	éch. 2
10	Aspergillus niger	100	100	10	1000	1000
	Candida albicans	1000	100	100	1000	1000
	Cryptococcus neoformans	100	100	10	1000	1000
	Geotrichum candidum	100	100	100	1000	1000
	Microsporum canis	1	10	1	10	10

Le dose de toxicité médiale létale aiguë (DL₅₀) a été déterminée chez le rat après injection des dérivés conformes à 15 l'invention par voie intrapéritonéale et a été trouvée comprise entre 750 et 1250 mg/kg.

La DL₅₀ déterminée chez le rat par administration per os, est supérieure à 1250 mg/kg. La détermination exacte de cette DL₅₀ ne peut être effectuée en raison de la surcharge que cela 20 représente pour l'organisme des animaux.

L'administration des dérivés phénoliques cyclopentylés ou cyclopenténylés durant 100 jours à la dose quotidienne de 250 mg/kg a été bien supportée par les animaux. Il n'a été relevé aucune différence significative dans les courbes de 25 poids, la crase sanguine, les hémogrammes et l'aspect histologique des différents viscères, relativement à des animaux témoins.

Le seul point à noter est une légère congestion du foie et du poumon chez les animaux traités : cela s'explique par le 30 fait que ces deux organes jouent un rôle prépondérant dans la détoxification des phénols.

D'autre part, on a constaté qu'il existe pour les nouveaux dérivés phénoliques un cycle entérohépatique.

On peut néanmoins conclure à la suite de ces essais pharma- 35 cologiques, à la faible toxicité des dérivés conformes à l'invention.

Les remarquables propriétés bactéricides et bactériostatiques ainsi que la faible toxicité de ces dérivés, les destinent

tout particulièrement à leur emploi en tant qu'agents thérapeutiques.

C'est ainsi que des succès cliniques ont été obtenus notamment dans le traitement des affections à germes pyogènes 5 gram +, quelles que soient leurs localisations : affections cutanées, tissu interstitiel, nez, gorge, oreille et surtout les voies aériennes.

Des essais ont montré en outre que les dérivés phénoliques conformes à l'invention sont inactifs vis-à-vis de la flore 10 intestinale et du colibacille. Cette propriété supplémentaire indique particulièrement les dérivés phénoliques pour les affections microbiennes intestinales.

De préférence, on utilisera pour les affections précitées le chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol à une dose quoti- 15 dienne comprise entre 0,05 et 0,5 g selon la nature de l'affec- tion, le poids et l'âge du malade.

On indique ci-après quelques exemples non limitatifs de formes pharmaceutiques contenant à titre de substance active le chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol.

20 Exemple I :

Pommade contenant de 1 à 10% en poids de substance active en association ou non avec un agent de pénétration cutanée tel que l'eucalyptol ou le myristate d'isopropyle.

Exemple II:

25 Comprimés, dragées ou gélules contenant 0,05 à 0,25 g de substance active.

Exemple III :

Solution alcoolique ou huileuse contenant de 1 à 5% en poids de substance active.

30 Exemple IV :

Suppositoires contenant de 0,05 à 0,25 g de substance active.

Exemple V :

35 Ovules contenant de 0,05 à 0,25 g de substance active.

L'administration de ces médicaments devra être étalée dans le temps : au maximum une à deux fois par 24 heures. Les dérivés conformes à l'invention ont en effet une action très longue car ils donnent un cycle entéro-hépatique.

On donne ci-après deux exemples de cas cliniques qui illustrent l'intérêt thérapeutique des dérivés objets de l'invention :

1er cas :

- 5 Un enfant de 4 ans présente une diarrhée due à un staphylocoque doré à caractère pathogène.

Le traitement aux antibiotiques classiques tel que la tétracycline s'avère inefficace.

- L'administration par voie orale d'un comprimé dosé à
10 0,05 g de chloro 6 cyclopentyle 4 diméthyl 2,5 phénol toutes les 12 heures, a amené la guérison complète de l'enfant en cinq jours.

2ème cas :

Un adulte de 60 ans présente une pneumopathie bilatérale.

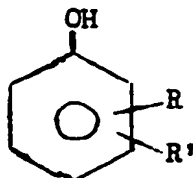
- 15 Des crachats muco-purulents, il a été isolé divers germes gram + : staphylocoques, pneumocoques, entérocoques qui se sont montrés insensibles aux antibiotiques classiques.

- Le malade a été traité à raison d'un suppositoire dosé à
20 0,20 g de substance active toutes les 12 heures. Au bout de cinq jours le malade est devenu apyrétique, la sécrétion muco-purulente s'est trouvée tarie et les phénomènes inflammatoires eux-mêmes ont considérablement régressé.

L'invention vise d'autre part, le procédé de préparation des dérivés phénoliques précités.

- 25 Selon une version préférée, ce procédé de préparation est caractérisé en ce qu'on fait réagir en présence d'un acide fort et d'un solvant aromatique, le cyclopentadiène sur un dérivé phénolique de formule générale :

30

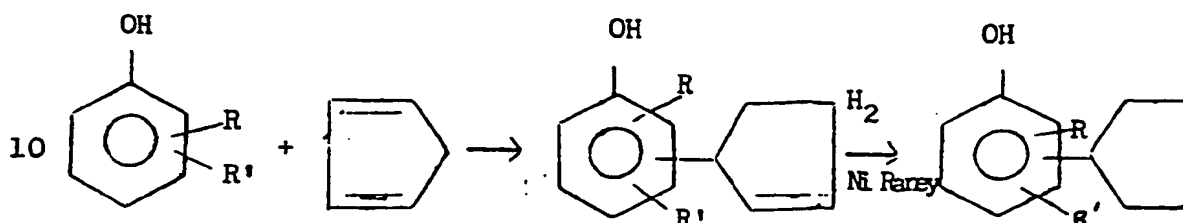


- 35 où R et R' représentent un groupe alkyle.

On obtient ainsi le dérivé phénolique cyclopenténylé.
De préférence, l'acide fort utilisé est l'acide orthophosphorique.

Selon une autre version préférée, le dérivé phénolique cyclopenténylé est hydrogéné sous pression, en présence de nickel de Raney ; on obtient ainsi le dérivé phénolique cyclopentylé.

- 5 On peut donner à ce procédé la représentation schématique suivante :



Comme il ressort de ce schéma général du procédé, il suffit théoriquement que les quantités de produits mises en oeuvre
15 soient équimoléculaires.

Il est cependant avantageux pour augmenter le rendement de la réaction d'ajouter le cyclopentadiène en plusieurs fois.

La réaction de cyclopenténylation s'effectue de préférence dans un solvant benzénique tel que le benzène, le toluène ou
20 le xylène.

Certains dérivés phénoliques cyclopentylés sont encore susceptibles de fixer un atome de chlore, de brome ou d'iode.

Selon une version avantageuse du procédé, le chlore est fixé par action du chlorure de sulfuryle en présence d'un
25 solvant tel que le chloroforme.

Selon une autre version avantageuse, le brome est fixé par attaque du brome sur le dérivé cyclopentylé en présence de sulfure de carbone.

Selon une troisième version, l'iode est fixé sur l'acétate
30 du cyclopentyl phénol, le dérivé iodé obtenu étant ensuite saponifié pour régénérer la fonction hydroxyle du dérivé phénolique.

Les modes opératoires ci-après, donnés à titre d'exemples numériques, non limitatifs, illustrent le procédé conforme à
35 l'invention.

Exemple I :

Préparation du cyclopentényl 2 diméthyl 4,5 phénol :

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique efficace,

d'un réfrigérant à air, d'une ampoule de coulée, on introduit 225 cc de toluène, 300 g (2,4 moles) de diméthyl 4,5 phénol et 51 g d'acide orthophosphorique. On ajoute rapidement 80 g (1,2 mole) de cyclopentadiène fraîchement distillé et on agite pendant 24 heures avant d'ajouter une nouvelle quantité de réactif. Après 24 heures d'agitation on neutralise par une base en poudre telle que le carbonate de sodium. Après filtration, on récupère une partie du solvant (111 g) et le diméthyl 4,5 phénol n'ayant pas réagi (148 g). La distillation à 115°C sous un vide de 0,1 torr conduit au produit désiré, le cyclopentényl 2 diméthyl 4,5 phénol.

On obtient ainsi 245 g de produit avec un rendement de 54%.
Le produit fond à 52°C.

Exemple II :

15 Préparation du cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :
On soumet le cyclopentényl 2 diméthyl 4,5 phénol à l'hydrogénation sous une pression de 80 bars à température ambiante, en présence de nickel de Raney en milieu alcoolique absolu. On obtient ainsi avec un excellent rendement, le cyclo-
20 pentyl 2 diméthyl 4,5 phénol.

Le produit obtenu distille à 117°C sous un vide de 0,1 torr.

Exemple III :

Préparation du chloro 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :
25 En présence d'un solvant tel que le chloroforme (50 cm³), 50 g (0,2 mole) de cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol sont agités à une température variant de 5 à 15°C tandis que le chlorure de sulfuryle (36 g) est versé lentement. Le dégagement gazeux permet de contrôler l'avancement de la réaction. On
30 laisse revenir à température ambiante puis on fait barboter un courant d'azote. La neutralisation est ensuite assurée par lavage au carbonate de sodium dilué. Après élimination du solvant, on recueille le chloro 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol.

35 Le rendement obtenu est de 40%.

Exemple IV :

Préparation du bromo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :
On verse goutte à goutte le brome (12,9 g dissous dans 5 cm³

de sulfure de carbone) dans une solution de 15 g de cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol dans 78 cm³ de sulfure de carbone, maintenue vers 0°C. On réchauffe progressivement et on distille à 115°C sous un vide de 0,2 torr, le dérivé attendu : le bromo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol.

Le rendement obtenu est de 60%.

Exemple V :

Préparation de l'iodo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol :

Par action de l'anhydride acétique en présence de traces d'acide sulfurique sur le cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol, on obtient l'acétate de cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol avec un excellent rendement. Ce dérivé soumis à l'action du monochlorure d'iode, puis saponifié, donne le iodo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol.

15 Exemple VI :

Préparation du cyclopentényl 4 diméthyl 2,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple I, le produit de départ étant le diméthyl 2,5 phénol.

Le rendement obtenu est de l'ordre de 50%.

20 Exemple VII :

Préparation du cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple II, le produit de départ étant le cyclopentényl 4 diméthyl 2,5 phénol.

Exemple VIII :

25 Préparation du chloro 6, cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple III, le produit de départ étant le cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol.

Le rendement obtenu est également de l'ordre de 40%.

Exemple IX :

30 Préparation du bromo 6, cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple IV en faisant agir le brome sur le cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol.

Le rendement obtenu est de l'ordre de 60%.

Exemple X :

35 Préparation de l'iodo 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple V en faisant agir le monochlorure d'iode sur l'acétate de cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol.

Exemple XI :

Préparation du cyclopentényl 4 diméthyl 3,5 phénol :

On opère comme dans l'exemple I, le produit de départ étant le diméthyl 3,5 phénol.

5 Exemple XII :

Par hydrogénation, comme dans l'exemple II, on obtient le cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol.

Exemple XIII :

Par action de SO_2Cl_2 , comme dans l'exemple III, on obtient
10 le chloro 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol.

Exemple XIV :

Par action du brome, comme dans l'exemple IV, on obtient le bromo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol.

Exemple XV :

15 Par action de ICl , comme dans l'exemple V, on obtient l'iodo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol.

Les exemples de préparation décrits, montrent que le procédé conforme à l'invention présente l'avantage d'être simple et peu coûteux, le cyclopentadiène étant un composé industriel
20 peu onéreux.

Les dérivés n'ayant pas réagi peuvent être aisément recyclés et le dérivé désiré est obtenu à l'état pur par simple distillation.

REVENDECATIONS

1. Dérivé phénolique substitué par un cycle à cinq atomes de carbone, caractérisé en ce qu'il est constitué par l'un des composés suivants :

- 5 Cyclopentényl 4 diméthyl 3,5 phénol
Cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol
Chloro 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol
Bromo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol
Iodo 2 cyclopentyl 4 diméthyl 3,5 phénol
10 Cyclopentényl 4 diméthyl 2,5 phénol
Cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol
Chloro 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol
Bromo 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol
Iodo 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol
15 Cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol
Cyclopentényl 2 diméthyl 4,5 phénol
Chloro 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol
Bromo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol
Iodo 6 cyclopentyl 2 diméthyl 4,5 phénol

20 2. Médicament antibactérien, caractérisé en ce qu'il contient à titre de substance active un dérivé conforme à la revendication 1.

25 3. Médicament antibactérien, conforme à la revendication 2, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de substance active, le chloro 6 cyclopentyl 4 diméthyl 2,5 phénol.

4. Médicament antibactérien, conforme à la revendication 3, caractérisé en ce qu'il est dosé pour l'usage au poids médicinal à un poids de substance active compris entre 0,05 et 0,5 g.

30 5. Procédé de préparation d'un dérivé phénolique conforme à la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir en présence d'acide orthophosphorique et de toluène, une quantité sensiblement équimoléculaire de cyclopentadiène et d'un diméthyl-phénol choisi parmi le diméthyl 4,5 phénol, le diméthyl 3,5 phénol et le diméthyl 2,5 phénol, en ce qu'on neutralise le produit de
35 cette réaction et en ce qu'on sépare ce dernier par filtration et distillation.

6. Procédé de préparation conforme à la revendication 5, caractérisé en ce que le dérivé obtenu est hydrogéné par l'hydrogène sous pression, en présence de nickel de Raney et d'éthanol.

5 7. Procédé de préparation conforme à la revendication 6, caractérisé en ce que le dérivé obtenu après hydrogénation est mis en réaction avec le chlorure de sulfuryle, en ce qu'on neutralise le produit de cette réaction et en ce qu'on recueille le dérivé chloré correspondant après filtration et distillation.

10 8. Procédé de préparation conforme à la revendication 6, caractérisé en ce que le dérivé obtenu après hydrogénation est mis en réaction avec le brome.

15 9. Procédé de préparation conforme à la revendication 6, caractérisé en ce que le dérivé obtenu après hydrogénation est mis en réaction avec l'acide acétique, est soumis ensuite à l'action du monochlorure d'iode pur puis saponifié.